

**UNEN JA VUOROKAUSIRYTMIN VAIKUTUS HYPOTALAMUS–AI-
VOLISÄKE–LISÄMUNUAISKUORI-AKSELIN TOIMINTAAN**

Mervi Johansson

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos / psykiatrian op-
piaine

Helmikuu 2016

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

Johansson, Mervi T.: Unen ja vuorokausirytmien vaikutus hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akselin toimintaan

Opinnäytetutkielma, 27 sivua

Tutkielman ohjaaja, professori Heimo Viinamäki

Helmikuu 2016

Asiasanat: HPA-akseli, kortisoli, unihäiriö

Tiivistelmä

Unen ja vuorokausirytmien yhteys hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akselin (HPA-akseli) aktivaation vaihteluihin on tiedetty jo pitkään. HPA-akselin toiminnan seurauksena muodostuvan kortisolin erityis on suurinta aamuisin ja hiipuu hiljalleen iltaa kohti. Viime aikoina tutkimus on ollut kiinnostunut erityisesti nyky-yhteiskunnan luomien ajankohtaisten ongelmien, kuten unen häiriöiden, vuorokausirytmien muutosten ja muun muassa masennuksen vaikutuksista HPA-akselin toimintaan. Unen häiriintymisen on ajateltu nostavan kortisolitasoja stressivasteen kautta, vaikka tutkimustulokset ovat olleet tässä kohdin jossain määrin ristiriitaisia. Useissa tutkimuksissa unenhäiriöiden ja kortisolitasojen nousun välinen yhteys on kuitenkin pystytty todentamaan. Sopeutumisessa vuorokausirytmien muutoksiin HPA-akselilla on kiistatta todettu olevan suuri merkitys. Tähän vaikuttanee paljolti myös yksilöllinen vaihtelu. Osittain ristiriitaisista tuloksista huolimatta, lentomatkustajia tutkittaessa, on kuitenkin todettu adaptaation aikavyöhykkeiden välillä itä-länsisuunnassa tapahtuvan nopeammin kuin adaptaation länsi-itäsuunnassa. Näyttää siltä, että kirkkaalle valolle altistuminen aamulla aktivoi HPA-akselia, mutta se, helpottaako tämä adaptaatiota uuteen aikavyöhykkeeseen, on kuitenkin vielä toistaiseksi kiistanalaista. HPA-akselin aktivaation muutokset on jo pitkään yritetty yhdistää unen eri vaiheisiin. Kortisolitasojen laskun onkin jo osoitettu liittyvän hidasaaltouneen. Ajankohtaisten tutkimusten tuloksien valossa vaikuttaisi siltä, että kortisolitason lasku käynnistää hidasaaltounijakson. Tätä ajatusta vahvistavat myös tulokset masennuksen ja unen rakenteen muutosten välisestä yhteydestä. Masennus on useissa tutkimuksissa liitetty sekä HPA-akselin hyperaktivaatioon että voimakkaaseen REM-unijaksojen lisääntymiseen. Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdyn tarkemmin unen ja vuorokausirytmien sekä HPA-akselin toiminnan yhteyksistä tehtyihin tutkimuksiin.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

Johansson, Mervi : Effect of sleep and circadian rhythm on function of hypothalamus–pituitary–adrenal-axis

Thesis, 27 pages

Tutor : professor Heimo Viinamäki

February 2016

Keywords: HPA-axis, cortisol, sleeping disorder

Abstract

The connection between sleep, circadian rhythm and hypothalamus – pituitary – adrenal – axis (HPA-axis) activation has been known for a long time. Cortisol secretion is at its highest level in the morning and decreases towards the evening. Recent studies have been focused on current problems that influence the activation of the HPA-axis caused by modern society, such as sleep disturbances, changes in circadian rhythm and depression. It is thought that sleep disturbances increase cortisol levels through the stress response, yet unexpectedly some of the recent study results have indicated somewhat conflicting results. Although in many studies, the connection between sleep disturbances and cortisol level rise has been verified, it is undeniable that the HPA-axis has an important role when adapting to a new time zone. Also, individual changes definitely have a role in this.

Despite the somewhat conflicting results, it has been shown that adapting to new time zones takes less time when travelling east to west than when travelling west to east. It also seems that exposure to bright light in the morning activates the HPA-axis, but whether it has an effect in adapting in new time zones is still controversial. For a long time, attempts have been made to connect changes in the activation of the HPA-axis with different phases of sleep. According to recent studies, it seems that the decrease in cortisol levels initiates the slow wave period of sleep. The research results relating to the connection between depression and changes in sleep restructure confirms this thought. In much research, it has been shown that depression has been connected to HPA-axis hyperactivation and a substantial increase in REM-sleep.

Sisällys

1. Johdanto	1
2. HPA-akseli ja sen toiminta	2
3. Kortisolin molekyylitason vaikutuksia	4
4. Kortisolin biologiset vaikutukset	5
5. Normaali uni ja sen merkitys HPA-akselin toiminnalle	6
6. Unen häiriöiden vaikutus HPA-akseliin	9
6.1 Häiritty uni	10
6.2 Vuorokausirytmien muutos	12
6.3 Masennus	14
7. Häiriintyneen kortisolin erityksen seuraukset	17
8. Pohdinta	19
Kirjallisuutta	22

1. Johdanto

Uni ja vuorokaudenajan vaihtelut rytmittävät elämäämme. Uni on yksi ihmisen perustarpeista, minkä vuoksi aikuiset tarvitsevat unta vuorokaudessa keskimäärin kahdeksan tuntia, nuoret ja lapset tätäkin enemmän. Tästä huolimatta ihmiset ovat nyky-yhteiskunnan vaatimusten edessä valmiita tinkimään riittävästä unesta. (Partonen, 2014) Uni palauttaa ja eheyttää, se ylläpitää elimistön homeostaasia ja laskee kortisolitasoja. Unen puute puolestaan lisää sympaattista ja laskee parasympaattista vastetta. Se on myös yhdistetty kohonneisiin kortisolitasoihin, lihavuuteen, korkeaan verenpaineeseen ja kohonneeseen verensokeriin sekä joihinkin mielenterveydenhäiriöihin. (McEven 2006)

Kortisoli on lisämunuaisista hypotalamus–aivolisäke–lisämunuaiskuori-akselin (HPA-akseli) kautta stressitilanteissa erittyvä hormoni. HPA-akselin herkkyyden on todettu olevan osittain geneettisesti määräytyvää, mutta siihen vaikuttavat vahvasti myös monet muut tekijät, kuten varhaislapsuus sekä unen laatu ja määrä. (Herbert ym. 2006) Jo pitkään on tiedetty kortisolin erittyvän pulsaatiivisesti ja syklisesti, mukautuen vuorokauden aikaan. Sen erityys lisääntyy voimakkaasti aamulla ja vähitellen iltaa kohden se laskee. (Gallagher ym. 2009)

Tutkimuksen viimeaikaisen mielenkiinnon kohteena ovat olleet erityisesti unen häiriöiden, vuorokausirytmien muutosten sekä masennuksen vaikutukset uneen ja HPA-akselin aktivointiin. Olettamuksena on ollut stressaavien tilanteiden, kuten unen häiriöiden, aikavyöhykkeen muutosten ja sairaustilojen, aktivoivan HPA-akselia. Tässä katsauksessa tulen erityisesti keskittymään unen- ja vuorokausirytmien sekä HPA-akselin toiminnan väliseen yhteyteen ajankohtaisten tutkimusten kautta.

2. HPA-akseli ja sen toiminta

Hypotalamus–aivolisäke–lisämunuais-akseli (hypothalamic-pituitary-adrenal-axel, HPA-akseli) säätelee glukokortikoidien synteesiä ja erityistä lisämunuaisen kuorikerrokselta. Glukokortikoidit ovat ryhmä steroideja, jotka vaikuttavat energiametaboliaan. Ihmisen tärkeimpänä glukokortikoidina toimii kortisoli. (Longstaff, 2007) Se mobilisoi muun muassa energiavarastoja ja inhiboi immuunipuolustusta (Bear, 2007).

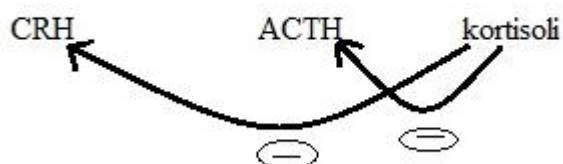
Hypotalamus sijaitsee aivoissa heti dorsaalisen talamuksen alapuolella, kolmannen aivokammion ympärillä. Se on jaettu anatomisesti kolmeen osaan, paraventrikulaarinen osa muodostaa kolmannen aivokammion pohjan, uloimpana sijaitsee lateraalinen osa ja näiden väliin jää hypotalamuksen mediaalinen osa. (Bear, 2007)

Hypotalamuksen paraventrikulaarinen osa säätelee aivolisäkkeen etulohkon toimintaa. Hypotalamuksen parvosellulaariset neurosekretoiset solut erittävät hypofysiotrofisia hormoneja, kuten kortikotropiinin vapauttajahormonia (corticotropin-releasing-hormone, CRH). (Bear, 2007) CRH on peptidi hormoni, joka toimii synergistisesti vasopressiinin kanssa, stimuloiden kortikotropiinin (adrenocorticotrophin hormone, ACTH) eritystä (Longstaff, 2007). Hypotalamuksen neurosekretoiset solut erittävät CRH:ta erityiseen porttilaskimoverenkiertoon, jonka mukana hormonit kulkeutuvat aivolisäkkeen etulohkoon joutumatta yleiseen verenkiertoon (Bear, 2007).

Aivolisäke eli hypofyyysi sijaitsee kitaluun syvennyksessä, *sella turcicassa* ja kiinnittyy hypotalamukseen aivolisäkkeen varren avulla, *infundibulum*. Se jaetaan kahteen lohkoon, etulohkoon (adenohypofyyysi) ja takalohkoon (neurohypofyyysi). Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen erityisesti adenohypofyyysiä, jonka toimintaa hypotalamuksen erittämä CRH säätelee. CRH lisää adenohypofyyysin erittämän ACTH:n synteesiä. (Bear, 2007) CRH:n vaikutuksesta ACTH pilkkoutuu suurimolekyyllisestä esiasteestaan, pro-opiomelanokortiinista. Pro-opiomelanokortiinista syntyy kortikotropiinin lisäksi myös lipotropiinia (kortikotropiinin kaltainen vaikutus, endorfiinien esiaste) ja endorfiineja. ACTH vapautuu adenohypofyyksistä yleiseen verenkiertoon ja säätelee sen kautta lisämunuaiskuoren erittämien glukokortikoidien synteesiä ja eritystä. (Longstaff, 2007)

HPA-akselin aktivaatiota säädelään negatiivisen palautejärjestelmän avulla, ACTH:n vaikutuksesta erittynyt kortisoli inhiboi hypotalamuksen CRH:n ja ACTH:n eritystä ja näin säätelee omaa pitoisuuttaan ja HPA-akselin aktiivisuutta (Kuva 1). (Bear, 2007, Frodl 2013)

HYPOTALAMUS → AIVOLISÄKE → LISÄMUNUAISKUORI



Kuva 1: HPA-akselin negatiivinen palautejärjestelmä.

CRH on ensisijainen kortisolin erityksen stimuloija, mutta myös arginiini vasopressiini on potentiaalinen synergistinen tekijä ACTH:n erityksen stimuloinnissa. Vasopressiinin vaikutus yksinään on vähäinen. Näyttäisi kuitenkin siltä, että hypotalamuksen tasolla CRH:n ja vasopressiinin välillä on vastavuoroinen positiivinen vaikutus, niin että molemmat neuropeptidit stimuloivat toistensa eritystä. (Tsigos ym. 2002)

3. Kortisolin molekyyli­tas­on vaikutuksia

Ihmisen tärkein glukokortikoidi on kortisoli. Sillä on sitoutumiskykyä (affiniteettia) kahdenlaisiin reseptoreihin, mineralokortikoidi- ja glukokortikoidireseptoreihin. (Longstaff, 2007)

Kortisoli on steroidihormoni, minkä vuoksi se on rasvaliukoinen ja kulkeutuu helposti solukalvojen läpi solulimaan (sytoplasma). Solulimassa sijaitsevat sekä mineralokortikoidi- että glukokortikoidireseptorit. Ne esiintyvät kompleksina lämpöshokkiproteiinien ja chaperonien kanssa, jotka stabiloivat reseptorin sen toiminnalliseen muotoon. Kortisolin kiinnittyessä reseptoriin kortisoli-reseptorikompleksi kulkeutuu tumaan ja kiinnittyy DNA:n tiettyihin sekvensseihin, lisäten tai vähentäen niiden transkriptiota. (Longstaff, 2007)

Mineralokortikoidi- ja glukokortikoidireseptorien esiintyvyydessä on eroavaisuuksia. Mineralokortikoidireseptoreja esiintyy pääsääntöisesti aivojen limbisissä rakenteissa, glukokortikoidireseptorit puolestaan ovat levittäytyneet niin neuroneihin kuin hermotukikudokseenkin. (Longstaff, 2007)

Kortisoli vaikuttaa eri kohdekudoksiin riippuen sen konsentraatiosta. Konsentraation ollessa matala kortisoli kiinnittyy lähinnä mineralokortikoidireseptoreihin, konsentraation ollessa puolestaan korkea vaikutus tulee esille korkea affiniteettisten glukokortikoidireseptorien kautta. (Longstaff, 2007)

4. Kortisolin biologiset vaikutukset

Kortisolin vaikutukset ovat hyvin laaja-alaisia ja kohdistuvat niin metaboliaan, immuunipuolustukseen kuin psyykeenkin.

Glukokortikoidit osallistuvat stressireaktion aikaansaamiseen katekoliamiinien kanssa. Ne potentioivat ja vahvistavat katekoliamiinien vaikutuksia ja vähentävät sillä hetkellä toissijaisia toimintoja, kuten ruuansulatusta, kasvua ja lisääntymistoimintoja. (Sorrells ym. 2007) Katekoliamiinivaikutusten kautta ne muun muassa lisäävät verisuonten vasokonstriktiota ja vahvistavat rasvakudoksen lipolyysiä (Kauppinen-Mäkelin ym. 2002, Välimäki ym. 2009).

Metabolisesti kortisolin tärkeimpiä vaikutuksia ovat maksan glykogeneesin lisääminen, lihasten valkuaisainesynteesin estäminen ja lisääntynyt katabolia. Lisäksi se vähentää kudosten insuliiniherkkyyttä eli lisää insuliiniresistenssiä. Kortisolin vaikutuksesta rasvakudoksen kertyminen vyötärölle, soliskuoppiin ja niskaan lisääntyy. Myös veren kalsiumpitoisuus laskee ja luun uudismuodostus vähenee. Ylimäärä glukokortikoideja kasvuiässä voi jarruttaa kasvua. Ne lisäävät hypotalamuksen somatostatiinien eritystä ja näin vähentävät veren kasvuhormonipitoisuutta. (Välimäki ym. 2009)

Glukokortikoidien vaikutukset ovat riippuvaisia niiden pitoisuudesta. Suuret pitoisuudet johtavat glukokortikoidivaikutusten esiintuloon. Tällöin muun muassa natriumin takaisin imeytyminen munuaistubuluksissa lisääntyy, mikä johtaa elimistön nestelastin kasvuun, hypertensioon ja hypokalemiaan. (Kauppinen-Mäkelin ym. 2002)

Glukokortikoidit ovat immunosuppressantteja, eli ne hillitsevät tulehdusreaktioita. Niiden vaikutukset kohdistuvat ensisijaisesti soluvälitteiseen immuunipuolustukseen. (Välimäki ym. 2009) Myös glukokortikoidien immuunipuolustusta stimuloivasta vaikutuksesta on löydetty todisteita. On esitetty, että matalat glukokortikoiditasot olisivat tarpeen, koska ne salivat katekoliamiinien aiheuttaman nopean immuunipuolustuksen aktivaation stressireaktion alkaessa. Myöhemmin kuitenkin korkeaksi noussut kortisolitaso ehkäisee autoimmuunireaktioita anti-inflammatorisen vaikutuksen kautta. Aivoissa kortisolin krooninen vaikutus saattaa kuitenkin olla päinvastainen eli inflammatorinen. (Munck ym. 1984)

Glukokortikoideilla on myös keskushermostovaikutuksia. Suurina pitoisuuksina ne voivat aiheuttaa nukahtamishäiriöitä, euforiaa, depressiota ja jopa psykooseja. (Välimäki ym. 2009)

5. Normaali uni ja sen merkitys HPA-akselin toiminnalle

Vireystila jaetaan kuuteen pääluokkaan: valveeseen, neljään perusunivaiheeseen (non rapid eye movement, NREM) ja vilkeuneen (rapid eye movement, REM).

NREM-uni jaetaan aivosähkökäyrätutkimuksen (elektroenkefalografia, EEG) mukaan neljään vaiheeseen (**SI-IV**).

Vaihe I on siirtymävaihe unen ja valveen välillä. Valveen alfatoiminta korvautuu pikkuhiljaa hitaammilla theta-aalloilla. Tällöin EEG-taajuus laskee (4–8 Hz) ja amplitudi kasvaa (50–100 μ V).

Vaiheelle II luonteenomaista ovat unisukkulat. Ne ovat 10–20 Hz:n taajuisia ja 50–150 μ V:n amplitudisia synkronisia jaksoja, jotka kestävät muutaman sekunnin.

Vaiheessa III unisukkulat vähenevät ja korvautuvat edelleen hidastaajuisemmilla (2–4 Hz) ja korkea amplitudisemmilla (100–150 μ V) aalloilla.

Vaiheesta IV käytetään myös nimitystä hidasaaltouni (slow-wave sleep, SWS). Se on unen syvin vaihe ja siinä esiintyvät hidastaajuiset (0,5–2 Hz) ja korkea amplitudiset (100–200 μ V) aallot ovat delta-aaltoja.

NREM-unen aikana elimistön lihastonus, syke, verenpaine, metabolia ja lämpötila laskevat.

REM-unen aikana EEG-löydös muuttuu valvetta muistuttavaksi. Aallot ovat matala-amplitudisia ja korkeataajuisia. Siihen liittyvät nopeat silmänliikkeet, sekä verenpaineen, sykkeen ja metabolian kasvu. Useat suuret lihakset ovat lamaantuneita, mutta pienissä lihaksissa, kuten sormien ja varpaiden pikkulihaksissa, saattaa esiintyä lihasnykäyksiä. (Purves ym. 2008)

HPA-akselin toiminta on vahvasti yhteydessä vuorokausivaihteluun, erityisesti unen ja valveen vuorotteluun. Sen aktivaatio on myös elimistön ensisijainen vaste henkiselle ja fyysiselle stressille. Kortisoli erittyy pulssimaisesti läpi koko vuorokausisyklin. Sen erityys on suurinta aamulla ja vähitellen yötä kohden se laskee. (Gallagher ym. 2009) Tämä aamun kortisolin erityksen piikki valmistaa elimistön heräämiseen mm. mobilisoimalla energiavarastoja (Meerlo ym. 2008). Aamulla mitattu matala syljen kortisolitaso ja sen hidas nousu on puolestaan yhdistetty päivän aikana esiintyvään väsymykseen (Kumari ym. 2009).

Stressittömässä tilassa sekä CRH että vasopressiini, jolla katsotaan olevan niin ikään positiivinen vaikutus kortisolin eritykseen, erittyvät adenohypofyysin porttilaskimokiertoon sirkadiaanisesti ja pulsatiivisesti, taajuudella kaksi-kolme kertaa tunnissa. Lepotilassa CRH ja vasopressiinipulssien amplitudit kasvavat aamua kohden. Tämä johtaa lopulta ACTH:n ja kortisolin pulssimaiseen erittymiseen yleiseen verenkiertoon. (Tsigos ym. 2002) Aamulla mitattu plasman kortisolipitoisuus voi olla jopa kaksi kertaa suurempi kuin iltapäivällä mitattu (Silverthorn, 2009). Born ym. totesivat tutkimuksessaan, että kykenemme myös itse vaikuttamaan aamun kortisolipiikin ajankohtaan. Tutkittavilla, jotka osasivat odottaa ennen nukahtamistaan aikaista herätystä, kortisolitasot alkoivat nousta aiemmin kuin verrokeilla. (Born ym. 1999)

Tätä päivittäistä kortisolin erityksen vaihtelua voivat häiritä muun muassa valon määrän muutokset, ruokailujen ajankohdat, aktiivisuuden määrä sekä stressi (Tsigos ym. 2002). Tullee kuitenkin huomioida, että kortisolin erityksessä on myös suurta yksilöllistä vaihtelua (Gallagher ym. 2009).

Yön aikana plasman kortisolitasot ovat alhaisimmillaan. Kuitenkin myös unen aikana erityis on pulssimaista ja näin ollen vaihtelevaa. Kortisolierityksen yhteyttä unen eri vaiheisiin on pohdittu. Lisääntynyt lisämunuaiskuoren aktiivisuus näyttäisi estävän unen syvenemistä. On myös todettu hidasaaltounijaksojen (SWS) ja REM-unen käynnistymisvaiheiden olevan yhteydessä alentuneeseen kortisolin eritykseen, mikä heijastaa alentunutta aivolisäkkeen toimintaa. (Follenius ym. 1992) Myös Späth-Schwalbe ym. totesivat, että erityisesti alkuyöstä, jolloin SWS:n osuus on suurin, CRH:sta johtuva ACTH:n ja kortisolin erityis on inhiboitu. Inhiboiko hidasaaltouni siis ACTH:n ja kortisolin eritystä? (Späth-Schwalbe ym. 1993) Weibel ym. puolestaan esittivät, että plasman korkea kortisolitaso inhiboi SWS-jaksoja ja kortisolitasojen lasku käynnistää SWS-jakson. Tätä ajatusta tukevat tulokset, joissa korkean kortisolitason potilailla on havaittu SWS-jaksojen vähentyneen, kun puolestaan lisämunuaisen kuorikerroksen vajaatoiminnasta kärsivillä ne näyttäisivät lisääntyneen. (Weibel ym. 1995) Krooninen kortisolin anto tai pitkäaikainen stressi ovat johtaneet depression kaltaiseen tilaan, jolle tyypillisiä ovat HPA-akselin hyperaktivaatio sekä lisääntynyt REM-unen määrä. Kortisolitasojen nousua ei ole pystytty yhdistämään mihinkään tiettyyn univaiheeseen (Follenius ym. 1992).

Ikääntyminen vaikuttaa fysiologisesti niin HPA-akselin toimintaan kuin unen laatuunkin. SWS:n määrä alkaa laskea kaikilla jo ensimmäisen vuosikymmenen aikana. (Steiger 2010)

Tulosta tukee havainto, jonka mukaan iäkkäillä esiintyy muita ikäryhmiä useammin HPA-akselin hyperaktivaatiota (Viinamäki 2012). Sukupuolien välillä on kuitenkin eroja. Naisilla menopaussin on havaittu vaikuttavan merkittävästi unen laatuun, kun miehillä se laskee tsaissä läpi elämän. (Steiger 2010)

6. Unen häiriöiden vaikutus HPA-akseliin

Unen puute ja sen häiriöt ovat jatkuvasti kasvava ongelma yhteiskunnassamme. Tiivistynyt työtahti ja jatkuva psykososiaalinen stressi ovat johtaneet yhä yleistyvään unen laadun ja määrän laskuun. Viimeisen vuosisadan aikana keskimääräinen unessa vietetty aika vuorokaudelta kohden on vähentynyt jopa puoleltoista tunnilla. Huolestuttavinta lienee kuitenkin, että ongelma ei rajoitu ainoastaan aikuisiin vaan yhä enemmän unen puutteesta kärsivät myös lapset. Useissa maissa jopa yksi viidestä alle 16-vuotiaasta lapsesta tuntee väsymystä aamuisin lähes päivittäin riittämättömän unen vuoksi. Tutkimuksissa on todettu akuutin univajeen vaikuttavan sekä kognitiiviseen suoriutumiseen että tunteiden säätelyyn. Krooninen unen puute on yhdistetty ajan kanssa kumuloituvii neurobiologisiin muutoksiin. Se on myös yhdistetty useisiin häiriötiloihin, kuten sydän- ja verisuonisairauksiin sekä psykiatriin ongelmiin. (Meerlo ym. 2008) Cho totesi tutkimuksessaan kroonisten unenhäiriöiden aiheuttavan kortisolitasojen nousua, jonka seurauksena ohimolohkon volyymi pienenee ja avaruudellinen oppiminen sekä muisti heikkenevät (Cho 2001).

Unen puute aiheuttaa stressiä. Sopeutuakseen elimistö aktivoi stressireaktioita ja vapauttaa niiden myötä stressihormoneja. Tärkeimpinä elimistön stressireaktion välittäjinä mainittakoon autonominen sympaattinen hermosto, HPA-akseli sekä sen aktivoima kortisolin erityis lisämunuaiskuorelta. Stressimekanismien aktivaatio johtaa unen häiriintymiseen. Tämän seurauksena unen puute ja stressi aiheuttavat kierteen, jossa unen puute aiheuttaa stressiä, ja lisääntynyt stressi puolestaan unen puutetta. Stressin ja unen yhteys on siis monimutkainen ja ennen kaikkea kaksisuuntainen. (Meerlo ym. 2008)

Unen häiriintymistä voivat aiheuttaa ympäristötekijät, kuten melu tai aikavyöhykkeen muutos, mutta myös monien psyykkisten sairauksien, kuten masennuksen, yhteydessä tavataan unen laadun ja määrän muutoksia. Seuraavassa käsittelen tarkemmin joitakin unen laatua heikentäviä tekijöitä, ja niiden vaikutusta HPA-akselin toimintaan.

6.1 Häiritty uni

Katkonaisen unen vaikutuksia HPA-akselin aktivaatioon ja kortisolin eritykseen on tutkittu muun muassa äänistimulaation avulla. Späth-Schwalben ym. tutkimuksessa unta häirittiin kahdella tavalla: tutkittava herätettiin toistuvasti yön aikana ääniärsykkeellä (häiritty uni), tutkittava herätettiin toisen REM- univaiheen jälkeen ja pidettiin hereillä (rajoitettu uni), lisäksi tutkittavat nukkuivat häiriöttömän yön. Öiden aikana mitatut plasman kokonaiskortisolipitoisuudet eivät juuri poikenneet toisistaan huolimatta siitä, oliko uni häiriötön, häiritty vai rajoitettu. Kortisolin erityksen kaava oli kuitenkin huomattavasti muuttunut. Sen erityis lisääntyi voimakkaasti välittömästi unen häiriintyessä. Myös ristiriitaisia tutkimustuloksia on saatu. Mahdollisena selityksenä on esitetty, että riittävän pitkän jakson häiriötöntä unta tulisi edeltää heräämistä, jotta kortisolipiikki saataisiin provosoitua. (Späth-Schwalbe ym. 1991)

Useissa tutkimuksissa on todettu kortisolitasojen nousua häirityn ja riittämättömän unen seurauksena (Weibel ym. 1995, Meerlo ym. 2008). Osassa tutkimuksista tasot ovat kuitenkin pysyneet lähes muuttumattomina ja toisinaan jopa laskeneet (Späth-Schwalbe ym. 1991, Meerlo ym. 2008). Kortisolitasot ovat poikenneet huomattavasti toisistaan eri tutkimusaineistojen välillä. Tämä saattaa olla seurausta tutkittavien erilaisesta aktiivisuustasosta tutkimuksen aikana. Erityisesti hiirillä tehdyissä eläinkokeissa on havaittu aktivaation vaikutus kortisolin eritykseen. Hiirillä, jotka pidettiin hereillä pienellä stimulaatiolla ja äänillä, todettiin matalat kortisolitasot. Hereilläolon aikana sosiaalisella kanssakäymisellä stimuloituilla hiirillä puolestaan mitattiin kohonneita tasoja. Myös ihmisillä tehdyissä kokeissa on saatu samansuuntaisia tuloksia. Niissä on todettu, ei ainoastaan fyysisen aktiviteetin, vaan myös psyykkisten haasteiden nostavan kortisolitasoja. (Meerlo ym. 2008)

Weibel ym. vertailivat tutkimuksessaan yön ja päivän aikaisen unen vaikutusta kortisolin eritykseen. He totesivat yöllä valvotun ensimmäisen neljän tunnin aikana kortisolin erityksen olevan jopa 60 % runsaampaa kuin yöllä nukuttaessa. Tämän voidaan ajatella vahvistavan ajatusta unen inhibitorisesta vaikutuksesta kortisolin eritykseen. Kortisolitasojen nousua saattaa kuitenkin myös selittää unen puutteen aiheuttama stressi ja sen myötä aktivoituva HPA-akseli. Kontrastina yöllä nukuttuun uneen päivän aikana nukutun korvausunen aikana ei todettu kortisolitasojen laskua. Korvausunen alkuun liitetty hetkellinen kortisoli tasojen lasku tapahtui jo ennen tutkittavan vaipumista uneen, mikä viittaisi sen heijastavan ennem-

minkin unta tuottavia prosesseja kuin unen inhibitorista vaikutusta kortisolin eritykseen. Päivällä nukutun unen rakenne ei kuitenkaan ollut huomattavasti muuttunut. Tulos on linjassa aiemmin tehtyjen tutkimusten kanssa. (Weibel ym. 1995)

Univajeella on todettu olevan myös kauaskantoisempia vaikutuksia HPA -akseliin. Unen puute, totaalinen tai osittainen, nosti terveiden nuorten miesten kortisolitasoja seuraavana iltana 12–24 tuntia myöhemmin. Tämä tapahtui lähinnä kortisolipulssien amplitudien kasvun myötä. Nämä löydökset saattavat viitata siihen, että uni vaikuttaa mekanismeihin, kuten glukokortikoidien aiheuttamaan negatiiviiseen palautejärjestelmään, joiden avulla HPA -akseli palautuu stimuluksesta. (Leproult ym. 1997)

Lyhentynyt unen kesto on yhdistetty heräämisen yhteydessä matalaan syljen kortisolitasoon, sen hitaaseen nousuun sekä väsymykseen. Matala kortisolitaso heräämisen yhteydessä näyttäisi ennustavan niin ikään päivänaikeista väsymystä sekä fyysisen ja psyykkisen suorituskyvyn laskua. (Kumari ym. 2009, Meerlo ym. 2008) Tuloksia tukee tutkimus, jossa todettiin suun kautta annetun kortisolin vähentävän väsymystä ja jännittyneisyyttä sekä lisäävän tarkokkuutta (Tops ym. 2006).

Useissa tutkimuksissa on todettu unen häiriintymisen liittyvän korkeisiin kortisolitasoihin. Huolimatta siitä, että rajoitetun tai häirityn unen aiheuttama HPA-aktiivisuuden lisääntyminen on varsin vähäistä verrattuna muiden stressiä aiheuttavien tekijöiden yhteydessä havaittuihin tasoihin, se ei ole vähäpätöinen. Se voi lisätä herkkyyttä sairastua psyykkisiin sairauksiin muuttamalla, suorasti tai epäsuorasti, aivojen plastisiteettiä. Kiistanalaista on edelleen johtaako tähän unen aiheuttama inhibitio kortisolin eritykseen vai unettomuuden laukaise-man stressin aktivoima HPA-akseli. (Meerlo ym. 2008)

6.2 Vuorokausirytmien muutos

Yhteiskuntamme kehittyy jatkuvasti suuntaan, jossa elämä ei keskity enää ainoastaan valoisuuteen. Yötyöt sekä useita aikavyöhykkeitä ylittävät lennot lisääntyvät ja monien on adaptoiduttava alati vaihtuvaan unirytmiiin. Vuorokausirytmien muutosten seurausten ymmärtämisestä onkin tullut yhä tärkeämpää.

Caufriez ym. tutkivat vuorokausirytmien kahdeksan tunnin edistämisen vaikutuksia kortisolin eritykseen. Unirytmien siirron myötä tutkittavien kortisolin erityksen hiljaisiin vaihe siirtyi 3–4 tunnilla, mutta sillä ei havaittu olevan välitöntä vaikutusta kortisolin erityksen huippukohtaan. Kortisolin erityksen hiljainen vaihe oli lisäksi lyhentynyt ja pirstaloitunut. Unen käynnistymistä seurasi säännönmukaisesti kortisolin erityksen väheneminen. Sitä vastoin siirtymävaiheet unen ja valvon, sekä valon ja pimeän välillä yhdistettiin kortisolin konsentraation kasvuun. Adaptaatiota ei näyttänyt kuitenkaan helpottavan altistuminen kirkkaalle valolle. (Caufriez ym. 2002) Myös toisensuuntaisia tutkimustuloksia on saatu. Terveille nuorille miehille tehdyssä tutkimuksessa valvotun yön jälkeen valon intensiteetin kasvu lisäsi kortisolin eritystä aikaisin aamulla, mutta ei iltapäivällä. Kortisolitaso nousuun ei liittynyt havaittavaa stressiärsykettä eikä sydämensykkeen nopeutumista. Altistuminen kirkkaalle valolle aikaisin aamulla vaikutti myös suotuisasti vireystilan ylläpitoon sekä odotetusti inhiboi melatoniinin eritystä. Kirkkaalle valolle altistuminen iltapäivän aikana ei sen sijaan vaikuttanut vireystilaan eikä kortisolin tai melatoniinin konsentraatioon. Tulokset ovat mielenkiintoisia, sillä melatoniinin erityksen anatomiset ja neurokemialliset mekanismit tunnetaan varsin hyvin, mutta hyvin vähän tiedetään siitä, miten valo vaikuttaa HPA-akselin toimintaan. (Leproult ym. 2001)

Äkillinen vuorokausirytmien siirto sekoittaa HPA-akselin toimintaa ja uuteen rytmiin sopeutuminen vie aikaa. Sopeutumista vaihtuvaan unirytmiiin on tutkittu muun muassa mittamalla yötyöläisten kortisolitasoja. Kortisolin mittaus aloitettiin yövuorojen alkaessa, ja mitausta jatkettiin kunnes sopeutuminen oli tapahtunut. Sopeutuminen katsottiin tapahtuneeksi, kun kello 21 kortisolin konsentraatio oli suurempi kuin kello 6 ja pysyi korkeampana koko yövuoron ajan. Tämän kriteerin mukaan mitattaessa adaptaatio uuteen vuorokausirytmiiin tapahtui viidentenä päivänä yövuorojen alkamisesta. Huomionarvoista on, että kuusi 24:stä ei sopeutunut uuteen rytmiin. Sopeutumisvaikeuksien seurauksena näiden henkilöiden to-

dettiin olevan taipuvaisempia neuroottisuuteen, ärtyneisyyteen, psykosomaattiseen oireiluun, lisäksi he tunsivat helpommin stressiä. Tutkimuksen pohjalta ei voida tehdä suoria johtopäätöksiä pienen otannan vuoksi. Voidaan kuitenkin olettaa yksilöllisen vaihtelun olevan tärkeässä asemassa puhuttaessa sopeutumisesta uuteen vuorokausirytmiiin. (Hennig ym. 1998)

Viime aikoina on kiinnostuttu myös lyhyiden, muutamia aikavyöhykkeitä käsittävien lento- matkojen vaikutuksista vuorokausirytmiiin. Tulokset osoittavat, että jo yhden aikavyöhykkeen läpi matkustaminen aiheuttaa muutoksia kortisolin päivittäisessä erityksessä. Itään päin matkustaneilla aamun kortisolin erityksen nousu oli huomattavasti jyrkempi kuin tutkittavilla, jotka eivät matkustaneet tai jotka matkustivat länteen. Aamun kortisolin nousu oli puolestaan laakeimmillaan länteen päin matkustaneilla. Se erosi kuitenkin vain hieman itään päin matkustaneiden käyristä. Sekä itään että länteen päin matkustaneiden kortisolin suurin konsentraatio jäi pienemmäksi kuin tutkittavilla, jotka eivät matkustaneet. Tämä johtunee länteen päin matkustaneiden kortisolipiikin aikaistumisesta ja itään päin matkustaneiden piikin myöhästymisestä normaaliin aikaan verrattuna. Tutkimus on yhdenmukainen aikaisempien pitkien lentojen vaikutuksiin perehtyneiden tutkimusten kanssa, joissa on todettu itäsuuntaisen matkustamisen olevan yhteydessä hitaampaan sopeutumiseen. (Doane ym. 2010) Myös ristiriitaisia tuloksia on esitetty. Boquet ym. totesivat tutkimuksessaan, että niin kellon myötäpäiväinen kuin vastapäiväinenkin muutos vaikuttavat samalla tavalla HPA-akseliin ja sitä kautta kortisolin pitoisuuteen, huolimatta siitä, että myötäpäivään tapahtuvan muutoksen on ajateltu olevan vähemmän stressaava. (Boquet ym. 2004).

6.3 Masennus

Masennus on merkittävä kansanterveydellinen ongelma, vuosittain masennusta sairastaa noin 5 % aikuisista suomalaisista. Monilla masentuneilla on taustalla varhaislapsuudessa koettuja traumoja, kuten fyysistä tai emotionaalista kaltoinkohtelua. Tällaisten kokemusten on ajateltu johtaneen neuroendokrinologisiin muutoksiin, kuten stressivasteiden herkkyyteen, glukokortikoidiresistenssiin, HPA-akselin hyperaktiivisuuteen ja CRH:n lisääntyneeseen eritykseen, immuunivasteiden aktivoitumiseen ja hippokampuksen atrofiaan. (Melartin ym. 2009) Masentuneilta onkin mitattu veren korkeampia kortisolipitoisuuksia. Tämän taustalla on ajateltu olevan glukokortikoidireseptorin heikentynyt negatiivinen palautejärjestelmä sekä lisämunuaiskuoren herkistyminen ACTH:lle ja CRH:lle. Kuitenkin myös ACTH:sta riippumattomat tekijät muokkaavat kortisolin eritystä, kuten monet neuropeptidit, hermovälittäjäaineet, hermokasvutekijät, sytokiinit ja adipokiinit. Kuitenkin hyperkortisolismiakin yleisempi löydös depressiossa on glukokortikoidireseptorin herkkyyden väheneminen. (Viinamäki ym. 2012) CRH vaikuttaa ACTH:n eritykseen ja sitä kautta lisää lisämunuaiskuoren kortisolin eritystä, sen on kuitenkin myös todettu vaikuttavan autonomisen hermoston aktivoitumiseen ja käyttäytymiseen (Melartin ym. 2009). Autonomisen hermoston aktivoituminen on puolestaan tärkeä tekijä unihäiriöiden taustalla (Meerlo ym. 2008). Yli puolella vaikeaa masennusta sairastavista potilaista onkin todettu vuorokausirytmien aikaisumista (Melartin ym. 2009).

Masennuksen oireistoon liittyy yleisesti unihäiriöt, kuten nukahtamisen vaikeus (pidentynyt unilatenssi), toistuvat heräämiset erityisesti aamuyöstä ja liikaunisuus (Kaplan ym. 2002). Heikentynyt unenlaatu ja vähentynyt unen määrä ovatkin yksi merkittävimmistä masennuksen oireista, noin 80 %:lla masennuspotilaista hallitsevana oireena on unettomuus ja noin 15–35 % kärsii liikaunisuudesta (Steiger 2010). Tutkijat ovatkin havainneet, että usein masentuneilla voidaan havaita muutoksia unenaikaisessa elektroenkefalografiassa (EEG). Yleisimpiä muutoksia ovat pitkittynyt nukahtamisviive, lyhentynyt viive ennen ensimmäistä REM-uni vaihetta (lyhentynyt REM-unilatenssi), pidentynyt ensimmäinen REM-unijakso ja epänormaali delta-uni. REM-uni on siis masentuneella lisääntynyt. (Kaplan ym. 2002) Useimpien antidepressiivisten lääkkeiden onkin todettu supressoivan REM-unta (Steiger 2010).

Koska iän tiedetään vaikuttavan HPA-akselin aktiivisuuteen ja unen rakenteeseen, on tutkimuksissa keskitytty myös vertailemaan masennuspotilaita ikäryhmittäin. On havaittu iän vaikuttavan masennuspotilaiden unenrakenteeseen niin, että iäkkäillä masennuspotilailla REM-unen latenssi on selvästi lyhentynyt nuoriin masentuneisiin verrattuna, ja SWS:n osuus unijaksosta on pienentynyt. (Steiger 2010)

Dienes ym. tutkivat kortisolin eritystä masentuneilla ja masennusriskissä olevilla aikuisilla. He totesivat, että masentuneilla aamun kortisolin erityspiikit olivat suurentuneet. Lisäksi heillä oli keskimääräisesti korkeammat päiväaikaiset kortisoliarvot kuin verrokeilla. Myös masennusriskissä olevilla aamun kortisolipiikit olivat suurentuneet. Kontrolleihin verrattuna puolestaan laboratorio-olosuhteissa tuotettu psykososiaalinen stressitekijä ei aikaansaanut odotettua kortisolin erityksen piikkiä masentuneilla ja masennusriskissä olevilla. Masentuneet ja masennus riskissä olevat poikkesivat kuitenkin stressitekijästä toipumisessa. Masennusriskissä olevat toipuivat stressistä masentuneita nopeammin. (Dienes ym.2013) Myös Schmidt ym. saivat yhdenmukaisia tuloksia tutkiessaan vakavasti masentuneiden nuorten tyttöjen aamun kortisolin erityspulseja. He havaitsivat niin ikään aamun kortisolin erityksen piikin kasvaneen masentuneilla nuorilla verrokkeihin nähden. (Schmidt ym. 2013)

HPA-akselin hyperaktivaatio on siis tyypillistä masennuksessa. Masennuspotilailta voidaan mitata yöllisiä suurentuneita kortisoli- ja ACTH-pitoisuuksia. Rotilla ja hiirillä tehdyissä kokeissa CRH:n anto on pinnallistanut unenrakennetta. Niin ikään nuorilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin CRH:n pulsatiivisenannon johtavan SWS:n määrän laskuun, kasvuhormonin erityksen äkilliseen nousuun sekä kortisolitasojen kohoamiseen. (Steiger 2010)

Masennuksen ja hyperkortisolismin yhteyttä tutkittiin multippleä skleroosia (MS) sairastavilla naisilla. Unen aikaisia EEG-nauhoja tarkkailtiin ennen ja jälkeen subkroonisen synteettisen kortisolinannon. Kortisolinannon jälkeen unenaikainen EEG-nauhoitus alkoi muistuttaa masennuspotilaan unenaikaista EEG-nauhaa: REM-latenssi oli lyhentynyt ja intensiteetti kasvanut, SWS-jaksot olivat siirtyneet ensimmäisestä unisyklistä toiseen unisykliin. (Steiger 2010)

HPA-akselin aktivoinnin lisäksi masennuksen, HPA-akselin ja unen välisiä yhteyksiä on tutkittu inaktivoimalla HPA-akselia. Kokeessa masennuksesta kärsiville koehenkilöille annettiin CRH1- reseptorin antagonistia, ja unenaikaiset EEG:t nauhoitettiin ennen lääkkeen antoa

sekä yhden ja neljän viikon kuluttua lääkkeen annon aloituksesta. Lääkkeen annon aloituksen jälkeen sekä viikolla yksi että neljä SWS:n osuus unijaksosta oli lisääntynyt, heräämisten ja REM- unen intensiteetti puolestaan olivat vähentyneet. Tärkeintä lienee kuitenkin, että SWS:n määrän ja Hamiltonin depression arviointiasteikon välillä havaittiin positiivinen yhteys. SWS:n määrän lisääntyessä masennuksen oireet helpottuivat ja Hamiltonin depression arviointiasteikon pisteet laskivat. Tutkimus tukee hypoteesia CRH:n yliaktiivisuuden, ja erityisesti sen CRH1-reseptorin välityksellä tuottavan vaikutuksen yhteydestä masennukseen ja masennuksen yhteydessä havaittaviin unen rakenteen muutoksiin. CRH1- reseptorin antagonistilla näitä muutoksia pystytään tämän tutkimuksen valossa normalisoimaan. (Held 2004)

Psykopatologisten tilojen voidaan olettaa vaikuttavan kortikotalaamiseen aktiivisuuteen laskevasti, ja näin ollen vaikuttavan unen laatuun, heikentämällä sensorisen informaation taloamista vaimenemista, mikä on unelle tyypillistä. Huonoa vastetta psykoterapialle ennustaakin vahvemmin häiriintynyt unirytmä kuin masennuksen vaikeusaste. Toisaalta akuutilla unenpuutteella on todettu olevan antidepressiivistä vaikutusta. Neckelmann ym. tutkivat, voiko krooninen unen puute olla ahdistuneisuushäiriön tai depression riskitekijä. Aiheesta on tehty myös aiemmin tutkimuksia, mutta useiden tutkimusten lyhyen seurantaajan vuoksi, noin 1–2 vuotta, ei voida erottaa riskitekijää prodromaalioireesta. Masennuksen prodromaalioireet voivat ilmetä jopa 8–10 vuotta ennen sairauden ilmenemistä. Tutkimuksessa seurattiin koehenkilöitä 11 vuotta. Todettiin selvä yhteys kroonisen unettomuuden ja ahdistuneisuushäiriön välillä, mutta ei havaittu selvää yhteyttä kroonisten unihäiriöiden ja suurentuneen masennusriskin välillä. Myös toisensuuntaisia tutkimustuloksia on saatu. On tutkittu lapsuuden aikaisten toistuvien univaikeuksien, ja myöhemmin aikuisuudessa esiintyvän masennuksen välistä yhteyttä. Tutkimuksessa havaittiin lapsuuden kroonisten univaikeuksien lisäävän riskiä sairastua masennukseen myöhemmin aikuisuudessa. (Neckelmann ym. 2007)

7. Häiriintyneen kortisolin erityksen seuraukset

Hydrokortisonia on käytetty pitkään ja menestyksekkäästi lääkkeenä mm. vaimentamaan elimistön omia puolustusmekanismeja autoimmuunireaktioon pohjautuvissa sairauksissa. Jo kortisolin lääkkeellisen käytön kautta tiedetään runsaasti eksogeenisen kortisolin aiheuttamista vaikutuksista ja haitoista. Sillä on vaikutuksia mm. immuunijärjestelmään, energia-aineenvaihduntaan, verikudokseen, luuston aineenvaihduntaan ja keskushermostoon. (Koulu 2012) Koska tutkimus unen häiriöistä on keskittynyt erityisesti unen laadun ja määrän laskuun ja siitä aiheutuvaan kortisolin erityksen lisääntymiseen, perehdyn tässä katsauksessa tarkemmin erityisesti endogeenisen kortisolin liikaeritykseen ja sen pitkäaikaisiin vaikutuksiin koskien erityisesti psyyken ja kognition vaikeuksia.

Akuutti kortisolitasojen nousu yhdistetään usein muistin ja keskittymiskyvyn heikkenemisen myötä kognition laskuun. Useat tutkimukset tukevat tätä ajatusta. Muun muassa Lupien ja ym. ovat tutkineet stressin ja kortisolin yhteyttä kognition heikkenemiseen eri ikäryhmissä. He totesivat pitkäaikaisen altistumisen endogeeniselle korkealle kortisolitasolle olevan selvässä yhteydessä sekä muistin heikkenemiseen että hippokampuksen tilavuuden laskuun iäkkäillä henkilöillä. Kortisolin vaikutuksen merkitystä, mutta myös sen monitasoista yhteyttä muistiin vahvistaa niin ikään iäkkäillä henkilöillä todettu muistin paraneminen lääkkeellisesti aiheutetun lyhytaikaisen kortisolipiikin jälkeen. (Lupien ym. 2005, Haimov 2008)

Muistin ja kortisolin monitasoinen yhteys on havaittu myös nuorille aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Tutkimuksessa hyödynnettiin kortisolin erityksen sirkadiaanista rytmiä. Iltapäivällä, jolloin kortisolitasot ovat fysiologisesti matalimmillaan, koehenkilöille annettiin hydrokortisonia. Tällä todettiin olevan positiivinen vaikutus kognitioon. Samansuuruinen hydrokortisoniannos annettiin koehenkilöille myös aikaisin aamulla, fysiologisen kortisolipiikin aikaan. Tällä havaittiin kuitenkin olevan haitallinen vaikutus kognitioon. Kortisolin matalat pitoisuudet on yhdistetty erityisesti myöhäisen muistiin palauttamisen heikkenemiseen, kumoamalla kortisolin vaikutukset lääkkeellisesti. Vaikutukset on onnistuttu palauttamaan kortisolikorvauksella. (Lupien ym. 2002)

Yleisesti stressin tunne ja kortisolitasojen nousu liitetään toisiinsa. On kuitenkin tärkeää huomioda, että kaikissa tutkimuksissa näitä ei ole pystytty yhdistämään toisiinsa. Vedhara ym. tutkivat opiskelijoita tenttikauden aikana, lähtökohtaisesti odotuksena oli että stressitasojen

noustessa kortisolin erityys lisääntyy. Syljen kortisolitasojen nousua ei kuitenkaan havaittu. Päinvastoin kortisolitasot laskivat ja todettiin selvää suorituskyvyn nousua lyhytkestoista muistia mittaavissa tehtävissä. Paradoksaalisesti kuitenkin havaittiin suoritusten laskua tehtävissä, jotka mittasivat valikoivaa ja jakautunutta tarkkaavuutta. Vedhara ym. pohtii tutkimuksessaan tuloksiin vaikuttavia syitä, joita ei voi sulkea pois, kuten muut stressihormonit (adrenaliini ja noradrenaliini) sekä muut kortisolia nostavat ja laskevat tekijät, on todettu muun muassa kortisolitasojen olevan korkeampia talvella kuin kesällä. (Vedhara, ym. 2000)

Oppiminen linkittyy vahvasti keskittymiskykyyn ja keskittymisen suuntaamiseen. Niinpä unihäiriöt lapsilla on liitetty tarkkaavuuden ja keskittymiskyvyn häiriöihin (ADHD). Unen laskenut tehokkuus, HPA-akselin lisääntynyt aktiivisuus ja sen myötä kortisolitasojen nousu, on voitu liittää myös lisääntyneeseen impulsiivisuuteen, kiusatuksi joutumiseen ja sosiaalisiin estoihin. Sitä ei ole kuitenkaan pystytty yhdistämään masennukseen, eroahdistukseen eikä aggressiivisuuteen. (Hatzinger, ym. 2008)

Muistin ja oppimisen yhteys kortisolitasoihin on voitu osoittaa useissa tutkimuksissa. Kognition lisäksi on kiinnitetty huomiota HPA-akselin aktiivisuuden, tunteiden sekä niiden säätelyn yhteyteen. Amygdalan rooli tunteiden säätelyssä, muokkaamisessa ja varastoinnissa on voitu todeta useissa eläinkoemalleissa. Kun tutkittiin synnynnäistä lisämunuaisen hyperplasiaa sairastavia lapsia, voitiin nähdä selvä yhteys madaltuneiden kortisolipitoisuuksien ja huomattavasti pienentyneen amygdalan välillä. Kun tutkittiin sekä matalan että korkean sosioekonomisen luokan lapsia, havaittiin, että matalan sosioekonomisen taustan omaavilla lapsilla kortisolitasot olivat korkeampia. Matalan sosioekonomisen taustan omaavat lapset myös käsittelivät samoja positiivisia ja negatiivisia ominaisuuksia negatiivisemmin kuin korkean sosioekonomisen taustan lapset. (Lupien, ym. 2005)

8. Pohdinta

Unen ja vuorokausirytmien vaikutusta HPA-akselin toimintaan on tutkittu jo varsin pitkään ja kattavasti. Osittain tutkimustulokset ovat silti edelleen ristiriitaisia ja paljon niiden välisistä yhteyksistä on vielä selvittämättä. Tähän vaikuttanee sekä edelleen vaikeus täysin ymmärtää unta, sen merkitystä sekä uneen johtavia prosesseja, että vaikeus selvittää erilaisia tähän liittyviä syy-seuraussuhteita. Osittain kiistanalaiseksi syy-seuraussuhteiden osalta on jäänyt muun muassa se, vaikuttaako uni- ja vuorokausirytmien HPA-akselin toimintaan vai sääteleekö puolestaan muuttuvat kortisolitasot unta, valvetta ja vireyttä. Totuus syy-seuraussuhteesta lienee jotain tältä väliltä.

Paljon unen- ja vuorokausirytmien välisistä yhteyksistä on myös jo selvitetty. Lienee jo varsin kiistanontaa, että HPA-akselin aktiivisuus ja sen myötä kortisolitaso hiipuu iltaa kohden mentäessä ja nousee jälleen voimakkaasti aamulla. (Gallagher ym. 2009) Kortisoli on kansanomaisesti tunnettu niin sanottuna stressihormonina, ja sen pitoisuuksien tiedetäänkin nousevan sekä akuuteissa että kroonisissa stressitilanteissa. Jo pitkään on tiedetty sen aiheuttavan yhdessä muiden stressivasteiden kanssa somaattisia muutoksia stressitilanteen yhteydessä, kuten verisuonten supistumista, verenpaineen nousua ja energiavarastojen mobilisointia. (Välimäki 2009) Kortisolin psyykkisistä adaptaatio-ominaisuuksista stressitilanteissa tiedetään huomattavasti vähemmän. Monet tutkimukset tukevat kuitenkin ajatusta, että akuutti kortisolitasojen nousu johtaa muistin ja keskittymiskyvyn laskun myötä kognition laskuun. On kuitenkin myös todettu fysiologisesti matalien kortisolitasojen farmakologisen noston parantavan kognitiota. Hyvin korkeat kortisolitasot kuitenkin huononsivat kognitiota. (Lupien ym. 2002) Voisiko kliinisestikin todettu niin sanottu 'hyvä/paha' stressi - ajatus tukeutua näihin tutkimustuloksiin? 'Hyvä stressi' voidaan määritellä hetkelliseksi ja maltilliseksi stressitason nousuksi, mikä parantaa tehokkuutta ja suorituksia. 'Pahana stressinä' voidaan nähdä liiallinen tai mahdollisesti pitkittynyt stressivaste, joka puolestaan usein johtaa suorituskyvyn heikkenemiseen.

HPA-akselin aktiivisuuden muutoksia on useissa tutkimuksissa pyritty yhdistämään sekä unen ja valveen että unen eri syklien välisiin vaihteluihin. Näyttäisi siltä, että hidasaaltouuden käynnistymisen yhteydessä kortisolitasot laskevat. (Follenius ym. 1992) Johtaako kortisolitasojen lasku siis hidasaaltouusjakson käynnistymiseen vai inhiboiko hidasaaltouus puoles-

taan HPA-akselin toimintaa? Tämän hetkisten tutkimusten valossa näyttäisi siltä, että kortisolitason lasku käynnistää hidasaaltounijakson ja korkeat kortisolitasot inhiboivat puolestaan hidasaaltounta. Tätä ajatusta tukevat muun muassa tutkimukset masennuksen vaikutuksista unen rakenteeseen. Masennus johtaa tyypillisesti HPA-akselin hyperaktivaatioon ja se on liitetty useissa tutkimuksissa REM-unen määrän lisääntymiseen sekä näin ollen hidasaaltounen määrän laskuun. (Steiger 2010, Held 2004)

Unen häiriintymisen voisi olettaa nostavan kortisolitasoa, tutkimustulokset ovat kuitenkin olleet keskenään ristiriitaisia. Näiden ristiriitaisten tulosten taustalla on ajateltu olevan sekä fyysisen että psyykkisen aktiivisuuden vaihteleva määrä eri tutkimusasetelmissä. Sekä psyykkisten että fyysisten haasteiden on todettu nostavan kortisolitasoja, passiivisuus puolestaan näyttäisi laskevan niitä. (Meerlo ym. 2008, Weibel ym 1995, Späth-Schwalbe ym. 1991) Voisiko eri tutkimusten ristiriitaisiin tuloksiin vaikuttaa osaltaan myös niissä käytetyt erilaiset stimulaatiot, joilla unta on häiritty? Kenties äkillinen voimakas ääni nostaa kortisolitasoja voimakkaammin kuin toisissa tutkimuksissa käytetty valoärsyke?

Tutkittaessa univajeen pitkänaikavälin vaikutuksia on tullut esille myös mahdollisuus, että uni vaikuttaa niihin mekanismeihin, joiden avulla HPA-akseli palautuu stimuluksesta, kuten glukokortikoidien aiheuttamaan negatiiviseen palautejärjestelmään. Lepourt ym. totesivat tutkimuksessaan, että unen puute nostaa kortisolitasoja seuraavana iltana 12–24 tuntia myöhemmin. (Lepourt, 1997) Unettomuuden tiedetään myös lisäävän unettomuutta, minkä on ajateltu johtuvan ihmisen unettomuuden pelosta johtuvasta stressistä. (Meerlo ym. 2009) Mahdollisena osatekijänä tähän voisi olla vaikuttamassa, unettomuuden aiheuttama HPA-akselin myöhäinen palautumattomuus. (Leproult ym. 1997) Kortisolin erityksen lasku tuottaa unta ja uni puolestaan auttaa HPA-akselia palautumaan stimuluksesta. Unettomuus nostaa kuitenkin kortisolitasoja ja estää toisaalta HPA-akselin palautumista stimuluksesta, jolloin kortisolitaso on illalla korkeampi ja estää näin unen käynnistymistä.

Valolle altistumisen vaikutuksia HPA-akselin toimintaan on tutkittu toistaiseksi vielä varsin vähän. Kirkkaalle valolle altistuminen aikaisin aamulla näyttäisi kuitenkin aktivoivan HPA-akselin toimintaa. Se, vaikuttaako tämä vireystilan ylläpitoon, on edelleen kyseenalaista ja vaatinee lisätutkimuksia. (Leproult ym. 2001)

Masennuksen ja HPA-akselin hyperaktivaation välisen yhteyden selvittäminen on ollut viimeaikaisen tutkimuksen mielenkiinnon alla. Masennuksen ja HPA-akselin hyperaktivaation välillä onkin todettu selvä yhteys. Monissa tutkimuksissa on myös havaittu masennuksen ja HPA-akselin hyperaktivaation vaikutukset unen rakenteeseen. REM-unen määrä näyttäisi voimakkaasti lisääntyvät HPA-akselin hyperaktivaation myötä. Tutkimustulokset siitä, johtako krooninen unettomuus puolestaan masennusriskin kohoamiseen, ovat toistaiseksi vielä varsin ristiriitaisia. (Kaplan ym. 2002, Steiger 2010, Dienes ym. 2013, Schmidt ym. 2013)

Unen ja vuorokausirytmien yhteys HPA-akselin toimintaa vaikuttaisi siis tämän hetkisten tutkimustulosten valossa olevan sekä hyvin monitekijäinen että kaksisuuntainen. Näiden yhteyttä on tutkittu jo varsin kattavasti viimeisimmän kolmenkymmenen vuoden aikana, mutta lisätutkimukset erityisesti syy-seuraussuhteista auttaisivat ymmärtämään lisää HPA-akselin toiminnan muutoksiin johtavasta prosessista.

Kirjallisuutta

Bear M.F, Connors B.W, Paradiso M.A. Neuroscience, exploring the brain, 3rd ed., 2007;487-91

Boquet A, Cruz C, Nesthus T, ym. Clockwise and Counterclockwise Rotating Shifts: Effects on Temperature and Neuroendocrine Measures. *Environmental Medicine* 2004; Vol. 75; no.10:898-904

Born J, Hansen K, Marshall L, ym. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature* 1999; 397:29-30

Caufriez A, Moreno-Reyes R, Leproult R, ym. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; Vol. 282; no.5:E1147-53

Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nature Neuroscience* 2001; Vol. 4; no.6:567-8

Dienes K, Hazel N, Hammen C, Cortisol secretion in depressed, and at-risk adults. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38;927-40

Doane L.D, Kremen W.S, Eaves L.J, ym. Associations Between Jet Lag and Cortisol Diurnal Rhythms After Domestic Travel. *Health Psychology* 2010; Vol. 29; No.2:117–23

Follenius M, Brandenberger G, Bandesapt J.J, ym. Nocturnal Cortisol Release in Relation to Sleep Structure. *Sleep* 1992; Vol. 15; no.1:21-7

Frodl T, O'Keane V, How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease* 2013;52;24-37

Gallagher P, Reid K.S, Ferrier I.N. Neuropsychological functioning in health and mood disorder: Modulation by glucocorticoids and their receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34;Suppl1:196-207

Haimov I, Association between memory impairment and insomnia among older adults. *Behavioral Sleep Medicine* 2008;6(1);32-54

Hatzinger M, Brand S, Perren S, ym. Electroencephalographic sleep profiles and hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA)-activity in kindergarten children: Early indication of poor sleep quality associated with increased cortisol secretion. *Journal of Psychiatric Research* 2008;42;532-43

Held K, Künzel H, Ising M, ym. Treatment with the CRH1-receptor-antagonist R121919 improves sleep-EEG in patients with depression. *Journal of Psychiatric Research* 2004;38;129-36

- Hennig J, Kieferdorf P, Moritz C, ym. Changes in cortisol secretion during shiftwork: implications for tolerance to shiftwork? *Ergonomics* 1998; 41; 5:610-21
- Herbert J, Goodyer I, Grossman A, ym. Do corticosteroids damage the brain? *Journal of Neuroendocrinology* 2006;Vol. 18;393-411
- Kaplan H, Sadock B, Sadock V. Synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry – 9th edition. Lippincott Williams&Wilkins 2002;s.539
- Kauppinen-Mäkelä R. Glukokortikoidikorvaushoito stressitilanteissa. *Suomen Lääkärilehti* 2003; Vol. 58; no. 16-7, 1895-7
- Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J, ym. Farmakologia ja toksikologia. *Medicina* 2012;8.painos:729-40
- Kumari M, Badrick E, Chandola T, ym. Cortisol secretion and fatigue: Associations in a community based cohort. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:1476-85
- Leproult R, Colecchia E.F., L'hermite-Baleriaux M, ym. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation on cortisol levels *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;Vol. 86; no.1:151-7
- Leproult R, Copinschi G, Buxton O, ym. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997; Vol. 20; no.10:865-70
- Longstaff A. Neuroscience, Bios instant notes, 3rd ed., 2011;253-66
- Lupien S, Fiocco A, Wan N, Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30;225-42
- Lupien S, Wilkinson C, Brière S, ym. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27;401-16
- McEwen B. S., Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006;55;20-3
- Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: Effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Medicine reviews* 2008; 12:197-210
- Melartin T, Isometsä E, Miksi ihminen masentuu? *Duodecim* 2009;125:1771-9
- Munck A, Guyre P.M, Holbrook N.J. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.* 1984; 5:25-44
- Neckelmann D, Mykletun A, Dahl A, Chronic Insomnia as a Risk Factor for Developing Anxiety and Depression. *Journal of Sleep and Sleep Disorders Research* 2007;30;7;873-80
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Neuroscience. 4th ed. 2008;715-21

Schmid D, Brunner H, Lauer C, ym. Acute cortisol administration increases sleep depth and growth hormone release in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research* 2008;42;991-9

Schmidt U, Laessle R, Hellhammer D, Major depression in young girls is related to altered cortisol awakening response. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2013;22;379-84

Silverthorn D.U. *Human Physiology, An Integrated approach*, 5th ed.2009;758-63

Steiger A, Kimura M, Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of Psychiatric Research* 2010;44;242-52

Sorrells SF, Sapolsky RM. An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. *Brain Behav Immun* 2007; 21;259-72

Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, ym. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biological Psychiatry* 1991; Vol. 29; no.6:575-84

Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, ym. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1993; Vol. 77; no.5:1170-3

Tops M, Van Peer J.M, Wijers A.A., ym. Acute cortisol administration reduces subjective fatigue in healthy women. *Psychophysiology* 2006; 43:653-56

Tsigos C, Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of psychosomatic research* 2002; 53:865-71

Vedhara K, Hyde J, Gilchrist I.D, ym. Acute stress, memory, attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25;535-49

Viinamäki H, Lehto S.M, Palvimo J.J, ym. Glukokortikoidien yhteys masennuksen syntyyn ja oirekuvaan. *Duodecim* 2012;128:1022-9

Välimäki M, Sane T. Dunkel L, *Endokrinologia*. *Duodecim* 2009;2.painos:64-82,351-60

Weibel L, Follenius M, Spiegel K, ym. Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. *Sleep* 1995; Vol. 18; no.7:549-56